

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

ROCCHICCIOLI Marie-Anne, Monique, Blanche,

Née le 27 Février 1941, à Asnières (Hauts-de-Seine).

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE NOONAN

Président : Mr. P. MOZZICONACCI, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren
Paris (6°)
1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

ROCCHICCIOLI Marie-Anne, Monique, Blanche,

Née le 27 Février 1941, à Asnières (Hauts de-Seine).

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE NOONAN

Président : Mr. P. MOZZICONACCI, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6°)
1970

FACILITE DE MEDICINE DE PARIS

1740

THESE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

qui a bien voulu m'inspirer
le sujet de cette thèse et
qui m'a fait le grand honneur
d'en accepter la présidence.

Qu'il veuille bien trouver
ici l'assurance de mon pro-
fond respect.

A Monsieur le Professeur ATTAL

Pour l'aide bienveillante
qu'il m'a constamment appor-
tée dans l'élaboration de ce
travail,

Qu'il trouve ici l'expression
de ma gratitude.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur HUGUIER

Monsieur le Docteur ANTONELLI

Monsieur le Professeur CHASSAGNE, in memoriam.

Monsieur le Docteur MOULONGUET

Monsieur le Professeur THOYER-ROZAT

Monsieur le Professeur LAUNAY

Monsieur le Professeur MALLET

Monsieur le Professeur THIEFFRY

Monsieur le Docteur GRENINGER

1. 2019年1月1日至2019年12月31日止，本公司及子公司共发生研发费用为人民币1,000,000.00元，其中：

INTRODUCTION

Les retards de croissance posent fréquemment un problème à résoudre en pédiatrie.

C'est un problème difficile :

- tant sur le plan du diagnostic, car il englobe plus ou moins toute la pathologie pédiatrique, toutes les maladies chroniques retentissant sur la croissance, mais certaines agissant uniquement sur elle,

- que sur le plan du pronostic, car il est bien difficile de faire des prévisions sur la taille définitive,

- et que sur le plan thérapeutique, car on a peu de traitements à proposer, sauf dans le cas de certaines endocrinopathies.

L'existence de cas curables doit donc faire explorer tous les retards de croissance.

On considère qu'un enfant a un retard de croissance lorsque sa taille est inférieure de deux écarts-types à la moyenne. Il s'agit d'un nanisme si la différence est de ≥ 3 écarts-types.

Un autre point important à préciser est la vitesse de croissance, c'est-à-dire la courbe du rapport de la taille du malade à la moyenne.

La vitesse peut être constante ou ralentie.

Selon l'aspect clinique, on distingue les nanismes harmonieux ou dysharmonieux.

Très schématiquement, on peut diviser les nanismes en :

1)- Nanismes harmonieux :

- à vitesse ralentie :
 - . nanismes hypophysaires ;
- à vitesse constante :
 - . retards de croissance simples,
 - . nanismes essentiels.

2)- Nanismes dysharmonieux :

- à vitesse de croissance ralentie uniquement.
 - . Nanismes viscéraux :
 - rénaux,
 - cardiaques, etc...
 - . Nanismes endocriniens :
 - myxoedèmes ++,
 - Cushing,
 - Hyperplasie surrénale après un premier temps de croissance très accélérée,
 - Puberté précoce : même cas.
 - . Nanismes constitutionnels :
 - sans dysmorphies :
 - . rare.
 - avec dysmorphies :
 - . maladies osseuses,
 - . nanismes divers,
 - . aberrations chromosomiques :
 - mongolisme,
 - syndrome de Turner, etc...

Nous nous proposons, à propos d'un cas, d'étudier le syndrome de Noonan qui associe :

- un phénotype turnerien avec retard de croissance,
- un hypertélorisme,
- une cardiopathie.

OBSERVATION

Il s'agit d'une enfant de 5 ans, hospitalisée pour bilan d'un retard de croissance qui ne paraît pas expliqué par une cardiopathie congénitale connue depuis l'âge de 7 mois et bien tolérée.

Antécédents :

Il s'agit d'une quatrième grossesse qui s'est déroulée normalement, hormis la persistance de vomissements jusqu'au terme de cinq mois. Il n'y a eu ni éruption, ni fièvre, ni prise de médicaments.

Accouchement naturel à terme :

- P.N. : 3,250 kg.
- La taille n'est pas connue.

Etat néonatal satisfaisant, en particulier pas de cyanose.

L'allaitement est maternel jusqu'à un mois, puis artificiel. Lait concentré sucré, car l'enfant grossit peu. L'enfant n'est pas cyanosée, même au cours des cris, mais elle est alors très pâle.

A 7 mois, l'enfant est hospitalisée pour une hypotrophie qui est certaine : 5,850 kg (normal : 7,5 kg), 64 cm (normal), P.C. : 42,5 cm.

L'examen retrouve :

- un faciès un peu curieux :
 - . hypertélorisme discret,

- . ébauché d'épicanthus ;
- pas de signes pleuro-pulmonaires ;
- à l'auscultation cardiaque :
 - . B2 peu distinct ;
 - . un souffle systolique, entendu dans toute l'aire précordiale, avec un maximum d'intensité dans les 4-5-6èmes espaces intercostaux gauches et droits, irradiant dans le dos, l'aisselle droite et vers le haut ;
 - . pas de frémissement ;
 - . pouls fémoraux bien perçus ;
 - . pas de signes de défaillance cardiaque.

Le reste de l'examen montre :

- un tonus normal ;
- des R O T normaux ;
- un retard des acquisitions motrices avec un âge de développement de 5 mois environ pour 7 mois d'âge réel ;
- pas de gros foie ni de grosse rate.

La radio thoracique montre un débord cardiaque droit, une vascularisation pulmonaire plutôt diminuée.

A l'électrocardiogramme : axe. de Q.R.S. à 180°, avec signes de surcharge droite.

En conclusion, le souffle systolique intense, maximum le long du bord gauche du sternum, évoque une sténose pulmonaire qui est compatible avec :

- l'absence de cyanose,
- l'aspect radiologique : cardiomégalie modérée avec débord droit, absence d'infundibulum pulmonaire, vascularisation pulmonaire plutôt diminuée,
- l'E.C.G. avec son axe hyperdroit et la surcharge droite.

L'enfant sort du service avec le diagnostic de sténose pulmonaire et doit être suivie deux fois par an.

Elle est revue à 5 ans 3 mois, n'ayant pas posé de problèmes à ses parents qui ont négligé de la

faire suivre.

La cardiopathie est bien tolérée :

- pas de cyanose,
- pas de malaises,
- légère dyspnée d'effort.

Mais il existe une hypotrophie importante.
Aussi l'enfant est-elle hospitalisée.

A l'entrée :

- Age : 5 ans 3 mois.
- Poids : 14,6 kg, correspondant à la taille
(N. 108 cm. : $\pm 4,7$).
- Taille : 94 cm.

L'enfant est pâle, a les yeux cernés. Son aspect est si particulier qu'il évoque pour certains une maladie de Hurler, pour d'autres un phénotype turnerien. Le faciès est spécial, surtout les yeux :

- hypertélorisme modéré,
- strabisme,
- yeux un peu globuleux, avec fente orbitaire à direction antimongoloïde.

Implantation basse des oreilles.

Ebauche de Pterygium colli.

Voûte palatine ogivale.

Le thorax est large ; il existe une hyperlordose lombaire.

Les voûtes plantaires sont affaissées.

L'extension des coudes est limitée, sans cubitus valgus.

Enfin, on découvre une tache pigmentée sur l'abdomen.

L'examen cardio-vasculaire retrouve la cardiopathie déjà connue :

- souffle systolique perçu dans toute l'aire précordiale, maximum au foyer pulmonaire, irradiant vers les vaisseaux de la base du cou et le dos ;
- S2 est perçu ;
- Il n'y a ni frémissement, ni cyanose,

ni dyspnée,
ni hippocratisme digital.

L'auscultation pleuro-pulmonaire est normale.

Examen neurologique : R.A.S.

Niveau mental normal.

Dents cariées et dysplasiques.

Au total, enfant associant :

- un retard statural sans retard psychomoteur,
- un aspect particulier,
- une cardiopathie congénitale.

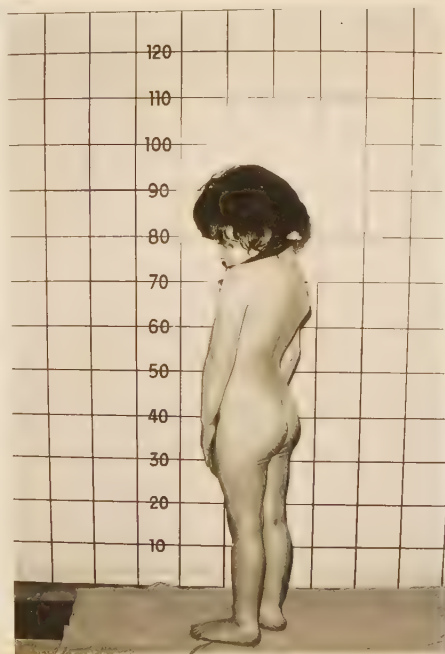
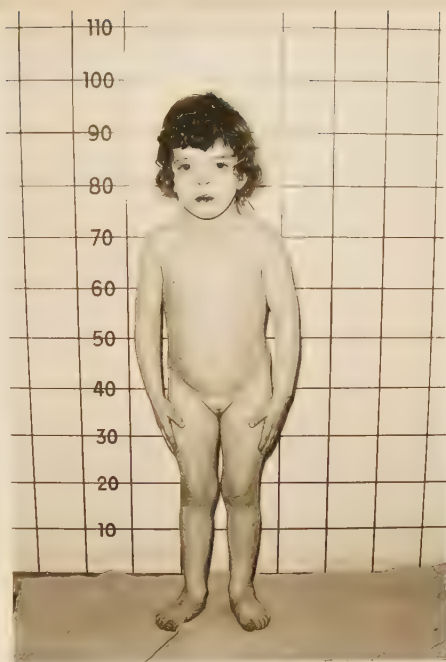
1/- Le retard est anciennement connu et ne semble pas expliqué par une cause viscérale.

2/- L'aspect est très spécial ; on est surtout frappé par :

- le ventre projeté en avant et l'ensellure lombaire,
- le thorax déformé en carène,
- le visage aux yeux écartés, légèrement obliques en bas et en dehors,
- des oreilles bas implantées,
- une voûte palatine très étroite et haute,
- des dents cariées et dysplasiques,
- un cou court sans palmure cervicale vraie.

3/- Quant à la cardiopathie, en l'attente d'explorations plus complètes (hémodynamique et angiographie), le diagnostic porté est celui de sténose pulmonaire, soit orificielle, soit sous-orificielle, sur les critères suivants :

- Souffle maximum au foyer pulmonaire d'éjection, non rude.
 - B2 dédoublé d'intensité normale.
 - E.C.G. : l'axe de Q.R.S. prévaut vers V.R.
- Pas d'amplitude exagérée de R dans les précordiales ;
T positif à partir de V2.



- Radio : coeur (sûrement) un peu gros.
- Phonocardiographie : compatible avec une sténose peu serrée.

Cette triple association fait évoquer le syndrome de Noonan qui groupe :

- un phénotype turnerien,
- un hypertélorisme,
- une sténose pulmonaire.

Il existe aussi fréquemment d'autres anomalies, recherchées par d'autres examens complémentaires :

- Examen des dermatoglyphes : triradius sous-digital accessoire dans les deux mains, entraînant la présence de deux pelotes interdigitales - T' bilatérales ; image thénarienne bilatérale.

- Age osseux :

2 ans : poignet)
3 ans : genoux) pour 5 ans.

- Examen des dents :

Molaires de lait dystrophiques.
Incisives supérieures dysplasiques.

- Examen oculaire :

Hypertélorisme modéré : 4 cm.

- Caryotype : qui est normal.

- Enquête familiale : car l'on sait la fréquence de cas familiaux, du moins de syndromes incomplets.

HISTORIQUE

Pour situer le syndrome de Noonan qui a été décrit à partir de certains cas de syndrome de Turner, il faut commencer par essayer de délimiter le plus précisément possible ce syndrome dit de Turner.

Le premier cas rapporté l'est pas ULRICH, en 1930. Il s'agit d'une enfant de 8 ans qui présente de nombreuses malformations (21) :

- pterygium colli,
- cubitus valgus,
- micrognathie,
- mamelons hypoplasiques,
- antécédents de lymphoedème néonatal.

En 1949, ULRICH rassemble 20 cas de ce syndrome, survenant dans la fréquence de 4 pour 1 chez des filles (22).

Entre temps, en 1939, TURNER décrit le syndrome. Il s'agit d'enfants plus âgées, uniquement du sexe féminin. Ce syndrome est très voisin de celui décrit par ULRICH avec (20) :

- cou palmé,
- cubitus valgus,
- infantilisme.

Ainsi, TURNER n'a pas retrouvé de cas masculin et ULRICH n'a pas noté l'infantilisme non encore apparent de ses malades.

En 1959, FORD découvre une anomalie du caryo-

type de la plupart des syndromes de Turner : absence d'un chromosome X avec caryotype XO. Mais le caryotype n'est pas déterminant, puisqu'il peut être apparemment normal : XX ou XY (5).

A mesure que ce précisaient les symptômes du syndrome de Turner, il est apparu qu'il s'agissait en fait d'un ensemble assez hétérogène, dont la définition était difficile, et qui groupait trois ordres de faits assemblés de façon variable :

- l'ensemble malformatif qui constitue le phénotype turnerien clinique,
- la dysgénésie gonadique,
- les anomalies chromosomiques.

En 1962, NOONAN isole, au sein du syndrome de Turner, un ensemble qu'elle considère comme homogène, associant :

- un phénotype turnerien,
- un hypertélorisme,
- une sténose de l'artère pulmonaire.

Cette séparation est-elle justifiée ?

L'ensemble est-il homogène ?

L'étude du syndrome de Turner en est-elle simplifiée ?

Toutes questions auxquelles nous allons essayer de répondre.

Nous commencerons par décrire le syndrome de Noonan, en nous réservant de décrire complètement le phénotype turnerien dans le cadre du syndrome de Turner. Puis, nous décrirons le syndrome de Turner et les syndromes voisins, pour essayer de préciser la place exacte du syndrome de Noonan parmi eux.

I - LE SYNDROME DE NOONAN

A)- TERRAIN.

Il survient aussi bien chez les garçons que chez les filles, et un bon nombre de phénotypes turnerians mâles publiés correspondent exactement à la description de NOONAN. Par exemple, le malade de J.L. de GENNES, J. de GROUCHY et M. LAMY (6) ressemble comme un frère à ceux de NOONAN.

B)- PHENOTYPE.

Le phénotype est très particulier, associant à un phénotype turnerien un hypertélorisme (13) :

- Le faciès est très caractéristique, tous ces malades se ressemblant.

- . Il existe toujours un hypertélorisme plus ou moins important, avec, plus accessoirement :

- . une obliquité antimongoloïde des yeux,
- . une exophtalmie,
- . un ptosis d'une ou des deux paupières supérieures.

- Le cou est toujours court, avec parfois pterygium colli.

- Les cheveux sont bas implantés dans le cou, ainsi que les oreilles.

- La mâchoire est souvent petite, avec un palais ogival et des dents dysgénésiques et dysplasiques.

- Le thorax est souvent en entonnoir, en carène.

- Parfois, scoliose ou cyphose.

- On retrouve des anomalies cutanées, naevi plus ou moins nombreux.

- Le retard de croissance est très fréquent, puisque tous les enfants sauf deux ont une taille qui se situe au niveau ou au-delà du dixième percentile. Il est à noter que le retard est moins important que dans le syndrome de Turner où la taille se situe au-delà du troisième percentile.

- Le retard mental est fréquent, environ 50% des cas.

Ainsi, le phénotype peut comporter toutes les anomalies rencontrées au cours du syndrome de Turner, associées à un hypertélorisme qui, lui, n'est pas signalé dans les anomalies turneriennes.

C)- LA CARDIOPATHIE CONGENITALE ASSOCIEE.

Elle est, elle aussi, bien particulière : il s'agit d'une sténose pulmonaire. Dans les phénotypes turneriens, la coarctation aortique est rare chez les sujets à caryotype normal, fréquente chez les sujets haplo X+.

La sténose pulmonaire se voit surtout si le caryotype est normal ou en mosaïque. RAINIER-POPE la constate 6 fois sur 7 cas de phénotype turnerien avec hypertélorisme, ce qui rejoint les conclusions de NOONAN. Les cas ainsi décrits peuvent vraisemblablement être assimilés à des syndromes de Noonan (18).

Cette cardiopathie n'est en fait pas toujours une sténose de l'artère pulmonaire ; parfois, il s'agit d'un canal artériel, ailleurs association d'un syndrome d'Ebstein à une C.I.A., à un retour veineux anormal partiel. Mais, dans l'ensemble, ces cardiopathies touchent surtout le cœur droit.

La tolérance est variable, ce qui explique que le diagnostic soit uniquement clinique quand la car-

diopathie, bien tolérée, ne nécessite pas d'investigations complémentaires immédiates.

La clinique est souvent atypique et le diagnostic clinique de sténose pulmonaire difficile :

- L'auscultation cardiaque peut prêter à confusion du fait de la déformation thoracique.

Le souffle systolique est souvent entendu à distance du foyer pulmonaire, le long du bord gauche du sternum. Il peut être transmis à la base. Tout ceci faisant poser le diagnostic de C.I.V., coarctation ou sténose infundibulaire pulmonaire. Le diagnostic peut être facile si B2 est caractéristique (B2 diminué ou aboli avec claquement artériel protosystolique). Mais ce n'est pas constant, en particulier dans les sténoses pulmonaires sévères.

- A la radiographie : L'importante dilatation post-sténotique du tronc de l'artère pulmonaire n'est pas retrouvée chez ces malades. On la retrouve à l'angiocardiographie, mais elle est plus médiane qu'habituellement, ce qui explique qu'elle soit confondue avec l'ombre cardiaque sur un cliché de face.

- L'E.C.G. retrouve l'anomalie la plus évocatrice de sténose pulmonaire : l'axe droit ; la déviation vers la droite est ici très importante, en moyenne $+ 193^{\circ}$, alors que, dans les sténoses pulmonaires survenant chez des sujets ne présentant pas un phénotype turnerien, un axe à $+ 180^{\circ}$ est rarement retrouvé.

Autre caractéristique : il n'y a pas de corrélation, à l'inverse des autres sténoses pulmonaires, entre la hauteur de R en V1 et la pression dans le ventricule droit. R en V1 est supérieur à 28 mm dans 60 % des sténoses pulmonaires. Dans les cas rapportés, R était de 12 à 21 mm, alors qu'il s'agissait de 3 sténoses pulmonaires sévères.

Ces particularités ne sont pas expliquées.

Au terme des explorations cliniques, le diagnostic peut ne pas être envisagé et être une découverte du cathétérisme cardiaque.

D)- ANOMALIES GENITALES.

C'est surtout l'état des gonades qui achève de caractériser ce syndrome, puisque, au contraire du syndrome de Turner, une évolution pubertaire normale est possible.

1- Chez les filles.

- La puberté est souvent retardée, avec premières règles vers 15-16 ans.

- La grossesse est possible, et certains cas ont été publiés de mère présentant un syndrome de Noonan accouchant d'un enfant présentant le même syndrome (14).

2- Chez les garçons.

- Les gonades embryonnaires sont fonctionnelles, ainsi qu'en témoigne la différenciation masculine des organes génitaux. Ainsi, tous les sujets ayant un phénotype turnerien mâle ont des gonades foetales fonctionnelles.

- L'évolution ultérieure est variable. L'apparition des caractères sexuels masculins est souvent tardive.

- L'état exact des gonades n'est pas fréquemment précisé dans les observations.

. Un homme de 32 ans a des organes génitaux d'aspect normal, mais il n'a pas de descendance.

. L'ectopie testiculaire est fréquente, uni ou bilatérale, et l'on peut se demander, s'il existe une atrophie gonadique, si elle est primitive ou secondaire à l'ectopie.

. Sous le diagnostic de dysgénésie gonadique, J.L. de GENNES et coll. rapportent le cas d'un enfant semblant présenter un syndrome de Noonan : sténose

pulmonaire, phénotype turnerien, hypertélorisme, caryotype normal XY. Cet enfant présente une ectopie testiculaire qui a été opérée à 10 ans, ce qui a permis une biopsie testiculaire (6) :

"Existence de tubes séminifères peu nombreux, de petit calibre et ne contenant que des éléments sertoliens.

"Absence de toute cellule de la lignée spermatogoniale."

Le jeune âge de l'enfant permet de penser qu'il s'agit bien là d'une dysgénésie gonadique primitive.

La fertilité n'est pas démontrée et l'on ne connaît pas de cas de transmission du syndrome par le père.

E)- CARYOTYPE ET SEXE CHROMATINIEN.

Le caryotype est normal dans tous les cas où il a été pratiqué, ainsi que le sexe chromatinien :

- soit XX
- soit XY.

F)- TRANSMISSION DU SYNDROME.

L'étude des cas familiaux permet de faire ressortir plusieurs caractères :

- Le syndrome est transmis également aux garçons et aux filles.
- On ne retrouve pas d'anomalies chromosomiques.
- A côté de syndromes de Noonan typiques, existent des sujets ne présentant que quelques-uns des caractères de Noonan. Par exemple, la mère d'un enfant présentant un syndrome de Noonan présente elle-même (14) :
 - . un faciès caractéristique,
 - . une déformation thoracique,
 - . mais pas de sténose pulmonaire.

L'enfant a un jumeau dizygote normal, en particulier: taille normale, faciès normal.

De nombreuses hypothèses ont été émises pour essayer d'expliquer cette transmission.

Le phénotype turnerien pourrait être lié à un locus différent de celui qui entraîne la dysgénésie gonadique. Le phénotype turnerien apparaîtrait quand le locus ne serait pas inactivé par son homologue de l'autre chromosome X ou Y.

Dans le syndrome de Noonan existerait une anomalie très localisée, indécidable actuellement, d'un chromosome X. Le degré de cette atteinte expliquerait la possibilité de formes dissociées ou de formes avec dysgénésie gonadique plus ou moins complète.

Quant à la survenue égale dans les deux sexes, elle s'explique par le fait que le chromosome X anormal est transmis également aux garçons et aux filles par leur mère. Actuellement, il n'y a pas de cas de père présentant un syndrome de Noonan ayant un enfant atteint, mais on peut penser qu'alors seules les filles seraient atteintes. La découverte de la transmission de ce syndrome d'un père à son fils réduirait à néant cette hypothèse, puisqu'un père ne transmet à son fils que le chromosome Y.

Au total, le syndrome de Noonan rassemble des cas de phénotype turnerien, garçons et filles, qui ont comme particularités :

- un hypertélorisme,
- une sténose pulmonaire,
- une taille plus variable que dans le syndrome de Turner,
- une fréquence plus grande de retard mental,
- des anomalies génitales inconstantes, certains malades ayant une dysgénésie gonadique, d'autres ayant des organes génitaux normaux.

DIFFERENCES ENTRE LES SYNDROMES DE NOONAN ET DE TURNER XO

	NOONAN	TURNER XO
Sexe	♂ = ♀	♀
Taille	Nanisme	Nanisme +++
Phénotype turnerien	+ variable	+
Hypertélorisme	+	0
Cardiopathie	Sténose artère pul- monaire	Coarctation aortique
Gonades foetales	Fonctionnelles	0
Fonction génitale	± dysgénésie	Agénésie gonadique
Q.I.	Bas (1/2)	Sensiblement normal
Caryotype	46 chromosomes	45 XO
Chromatine S	+ si ♀ - si ♂	-

II - LE SYNDROME DE TURNER

Groupant trois ordres de faits diversement associés.

Nous en décrirons d'abord les signes, pour voir ensuite les différents groupements.

A)- LE PHÉNOTYPE TURNERIEEN.

Il est très variable d'un sujet à l'autre et fréquent, semble-t-il (10). C'est lui qui entraînera la demande du sexe chromatinien et du caryotype. Aussi faut-il bien le connaître. Le nanisme en est l'élément le plus constant, mais il ne suffit pas, isolé, à faire porter le diagnostic. Il doit coexister avec deux ou trois au moins des autres symptômes qui sont nombreux, puisque LEMLI et SMITH en rapportent 24 (12).

Tous ces signes n'ont évidemment pas la même valeur et si certains, comme le pterygium colli, sont très évocateurs, d'autres ont beaucoup moins de valeur, comme le cubitus valgus, étant donné sa fréquence dans le sexe féminin.

Le nanisme

Constant dans toutes les statistiques, avec une taille généralement inférieure de 8 à 15 % à la moyenne (7).

Il existe dès la naissance, devient de plus en plus marqué pendant l'enfance, avec une vitesse de croissance légèrement inférieure à la normale.

Il s'accroît surtout entre 13 et 15 ans, car la poussée de croissance prépubertaire ne se produit pas.

La taille définitive est de 1,30 m. à 1,40 m., avec des extrêmes de 1,25 m à 1,50 m, la taille moyenne étant de 1,37 m.

En dépit du retard de l'âge osseux, la durée de croissance n'est pas allongée.

Dysmorphies

Nous les décrirons suivant leur siège.

= Le visage est souvent particulier, avec oreilles décollées, micrognathie, épicanthus, ptosis d'une ou des deux paupières supérieures, voûte palatine ogivale et étroite.

= Le cou est particulier :

Les cheveux sont bas implantés sur les côtés et la ligne médiane.

Le cou est palmé dans la moitié des cas XO, 1 cas sur 5 des autres sujets.

Dans la première enfance, il existe latéralement une peau trop vaste pour le volume du cou à recouvrir. Plus tard, formation d'ailerons latéraux s'étendant de la mastoïde jusqu'à l'épaule.

= Le thorax est large. Il existe souvent un enfoncement de la partie antérieure du thorax.

= Les extrémités sont anormales, surtout les mains.

Les mains sont courtes, carrées.

Il existe une bouffissure du dos des mains, surtout des doigts, reliquat d'un lymphoedème néonatal, très souvent retrouvé par l'interrogatoire.

Les ongles sont petits, hyperconvexes transversalement et profondément enfoncés à la base.

Un cubitus valgus supérieur à 15° est fréquent.

Clinodactylie d'un ou plusieurs doigts, surtout le cinquième.

Brièveté relative des quatrième et cinquième doigts.

= La peau est souvent parsemée de naevi pigmentaires, d'autant plus nombreux que l'âge est plus avancé. La seule anomalie dermatoglyphique est la découverte du déplacement distal du triradius axial proximal. La distance du triradius au pli du poignet est d'environ 9,5 % de la distance base du troisième doigt - pli du poignet. Chez 28 % des malades, elle est supérieure à 30 %.

= Le squelette présente diverses anomalies :

- Une altération de la structure osseuse, avec trabéculatation osseuse bien visible par manque de minéralisation, nette surtout aux extrémités métaphysaires des os longs.

- Un retard de l'âge osseux qu'il est difficile d'apprécier, car il est établi en fonction du sexe et non pour des sujets XO.

- Des anomalies plus spécifiques :

. Anomalies des genoux :

- Saillie du bord interne du plateau tibial, dont la surface articulaire est oblique en bas et en dedans (aspect en enclume).

- Condyle fémoral interne allongé dans le sens vertical.

- Cette dysmorphie, décrite par KOSOWITCH, est reconnaissable à partir de 6 ans, mais n'est bien caractéristique qu'au bout de plusieurs années.

. Anomalies des poignets :

L'angle carpien, formé par les tangentes au semi-lunaire et au scaphoïde d'un côté, au semi-lunaire et au pyramidal de l'autre, est inférieur à

124° dans la moitié des cas de sujets XO, supérieur à 124° chez tous les sujets normaux. Mais il ne peut être tracé qu'à partir de l'âge de 7 ans.

= Anomalies viscérales : Deux groupes sont fréquents : cardiaques et rénales.

- Les cardiopathies congénitales sont plus ou moins fréquentes suivant les séries rapportées :

- . 44 % dans la série de RAINIER-POPE (18),
- . 20 % dans la série de HADDAD,
- . 35 % chez les sujets XO,
- 12 % chez les sujets n'ayant pas un caryotype XO, pour GOLDBERG (7).

Les malformations le plus fréquemment observées sont, pour RAINIER-POPE, coarctation de l'aorte et sténose pulmonaire en cas de phénotype turnerien.

* Le diagnostic de coarctation est facile cliniquement sur l'hypertension artérielle des membres supérieurs, le souffle systolique entendu dans le dos et l'absence de pouls fémoraux.

Dans la série de RAINIER-POPE, sur 5 chromatines buccales étudiées chez des malades ayant une coarctation :

- 4 ont une chromatine -
- 1 a une chromatine +

* Chez les malades présentant une sténose pulmonaire vérifiée par cathétérisme, quand elle est mal supportée les chromatines buccales sont :

- 3 fois -
- 4 fois +

* Les autres malformations sont plus rares. Elles peuvent être isolées ou associées aux précédentes :

- canal artériel,
- shunts G.D. ou D.G.

Plusieurs points restent encore à commenter :

- . Tous les syndromes de Turner ayant une coarctation aortique ont une petite taille, inférieure au troisième percentile.

- . Tous les malades ayant un Turner et une coarctation auraient un cou palmé, mais dans la série de RAINIER et POPE cela n'est vrai que 4 fois sur 7. De nombreux malades ayant un cou palmé n'ont pas de coarctation ou ont une autre cardiopathie.

- . Les malades ayant un hypertélorisme ont, 6 fois sur 7, une sténose pulmonaire. WOOD (24), d'autre part, mentionne la fréquence d'un hypertélorisme chez les sujets présentant une sténose pulmonaire. RAINIER et POPE concluent que, comme dans la population générale, l'existence d'un hypertélorisme doit faire évoquer en premier lieu une sténose pulmonaire devant une cardiopathie congénitale.

Un autre point est intéressant :

- . La coarctation aortique est rare chez les filles ; dans les syndromes de Turner, elle survient surtout quand la chromatine sexuelle est négative (c'est-à-dire XO).

- . La sténose pulmonaire est aussi fréquente chez les garçons et les filles. En cas de syndrome de Turner, la chromatine est souvent positive (4 fois sur 7).

Ainsi, on peut dire que les malades ayant un syndrome de Turner avec une chromatine positive ont plus de chance d'avoir une sténose pulmonaire. Si la chromatine est négative, il peut s'agir soit d'une coarctation, soit d'une sténose pulmonaire.

- Les anomalies rénales sont variables :

- . Rein en fer à cheval,
- . Duplication rénale.

La fréquence en est difficile à apprécier,

car elles sont le plus souvent latentes et seulement découvertes par l'urographie dont on conçoit l'intérêt.

Elles semblent aussi fréquentes chez les sujets XO que dans les autres cas.

= Autres anomalies :

- Un déficit mental léger est souvent noté, avec Q.I. $\pm$ 95.

- Une hypoacousie peut être notée.

- Néoplasies : 4 cas sur 66 malades :

- . Méningiomes
- . Carcinome du clitoris
- . Adénocarcinome de l'ovaire
- . Mésenchymome bénin.

B)- LE DÉVELOPPEMENT SEXUEL.

En général, ces sujets ont des organes génitaux externes féminins infantiles (vulve verticale, grandes lèvres peu développées, petites lèvres peu pigmentées).

Les ovaires sont réduits à l'existence d'une crête blanche dans le ligament large, faite de tissu conjonctif avec quelques cellules hilaires grandes et claires, sans follicules primordiaux.

La constatation d'ovaires dysgénésiques n'est évidemment possible qu'au cours d'une laparotomie ou d'une coelioscopie.

Aussi, le plus souvent, la dysgénésie gonadique est-elle fortement suspectée sur les effets secondaires :

- Absence d'imprégnation oestrogénique à l'âge normal de la puberté (3).

* Organes génitaux restant infantiles :

. La vulve reste verticale, sans modifications des lèvres (volume, couleur).

. Il n'y a pas de modifications de la muqueuse vaginale clinique et histologique. Il existe seulement des cellules basales et intermédiaires basophiles sur le frottis.

. Au toucher rectal, l'utérus reste de petit volume et les ovaires ne sont, bien entendu, pas palpés.

* Pas de croissance des seins.

* Pilosité pubienne clairsemée assez fréquente, sans doute d'origine surrénale.

* Pas de menstruations.

- Dosages hormonaux :

. Absence d'oestrogènes.

. Taux normal des stéroïdes (surrénaux).

. Hypergonadotrophinurie : les F.S.H. augmentent à partir de 11-12 ans, pour atteindre des taux importants : 100 u.s./24 h. Dans quelques cas, l'élévation des F.S.H. a lieu dès l'enfance, sans qu'on puisse l'expliquer.

- Parfois, la dysgénésie paraît incomplète :

. Syndrome des ovaires rudimentaires (WILKINS),

. Ovaires de petite taille contenant quelques cellules germinales primitives et des îlots de cellules épithéliales,

chez des sujets présentant un syndrome de Turner à chromatine + ou -.

Ainsi, LEMLI et SMITH rapportent le cas d'une enfant de 13 ans ayant eu un développement pubertaire spontané et une menstruation. Il s'agissait d'une mosaïque XO/XX avec, vraisemblablement, des gonades présentant un certain nombre de cellules XX.

- Un cas de femme XO fertile est rapporté (1).

C)- ANOMALIES CHROMATINIENNES ET CHROMOSOMIQUES.

En 1954, WILKINS et POLANI constatèrent que des sujets atteints de syndrome de Turner avaient une disposition chromatinienne masculine sans corpuscule chromatinien.

En 1959, FORD découvre l'absence d'un chromosome X chez un sujet présentant un syndrome de Turner. Le caryotype XO ou haplo X ne se rencontre que dans une proportion variable : 1/2 à 4/5. 53 % dans la série de GOLDBERG.

Le plus souvent, XO correspond à une chromatine négative, mais pas toujours.

Ailleurs, le caryotype n'est pas XO, mais il s'agit d'une mosaïque avec 2 ou 3 populations cellulaires différentes :

- 45 XO 46 XX
- Ailleurs, 45 XO 46 XX; l'un des X étant anormal.
- 45 XO 47 XXX
- Triple mosaïque 45 XO 46 XX 46 XX (X anormal).

Chez les sujets à chromatine positive, le caryotype peut être 46 XX, mais l'un des X est alors anormal.

Enfin, dans certaines dysgénésies gonadiques vérifiées histologiquement, le caryotype est apparemment normal XX ou XY.

D)- PHYSIOPATHOLOGIE DES ANOMALIES CHROMATINIENNES.

Origine des mosaïques

Une aberration chromosomique peut, en principe, se produire dans deux cas :

- soit lors de la formation des gamètes,

- soit lors de la division de l'oeuf fécondé ou zygote (dans le cas d'une mosaïque, c'est seulement le deuxième cas qui peut se produire).

Au cours de la mitose normale, les chromosomes se dédoublent en paires de chromatides. Ces chromatides se séparent ensuite pour aller chacune dans une cellule fille et devenir les chromosomes de ces cellules filles (8).

En cas de mosaïque XO-XX, il y a perte d'une chromatide lors de la première mitose zygote XX.

En cas de mosaïque XO-XXX, il y a eu non disjonction lors de la première mitose d'un zygote normal XX, avec passage dans la même cellule fille des deux chromatides.

Formation d'isochromosome $\overline{X}$

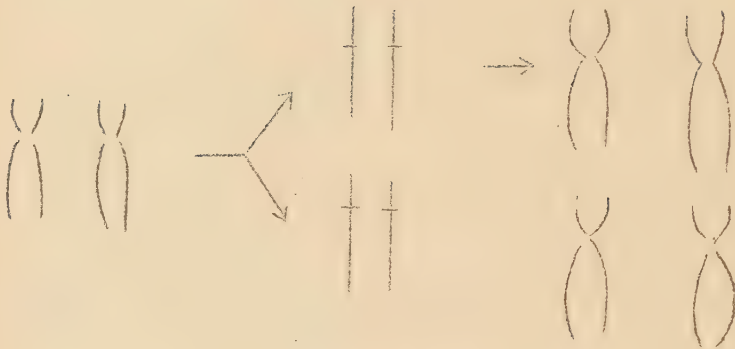
La rupture chromosomique peut être transversale au lieu d'être longitudinale et se faire au niveau du centromère. Les deux bras se recollent ensuite homologue à homologue pour former deux chromosomes normaux.

Si la rupture se produit juste au-dessus du centromère, seul le chromosome formé par les bras longs sera porteur d'un centromère. L'isochromosome complémentaire n'en possède pas et devient de ce fait non viable.

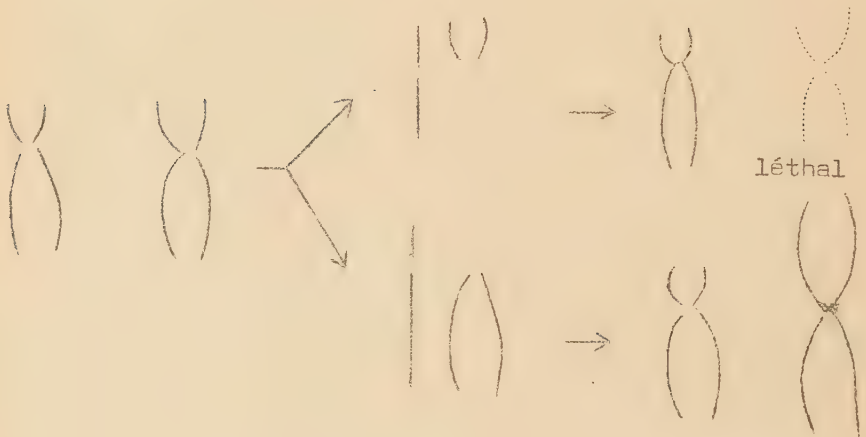
Si l'anomalie se produit pendant la gamétogenèse, toutes les cellules seront $\overline{X} X$.

En cas de mosaïque XO- $\overline{X}X$, formation de l'isochromosome pendant la première mitose d'un zygote XX. La perte de l'isochromosome non viable serait à l'origine de XO, d'autant qu'on ne connaît pas de mosaïque $\overline{X}X$.

Schéma



MITOSE NORMALE



isochrom.

FORMATION D'UN ISOCHROMOSOME

Rapport entre le caryotype et l'état des gonades

Logiquement, l'état des gonades doit dépendre de la lignée cellulaire majoritaire au niveau des gonades.

Si c'est la lignée XO, l'aplasie sera complète. Si toutes les cellules gonadiques sont XX, la fonction ovarienne pourrait être normale.

Dans les cas intermédiaires, dysgénésies gonadiques atypiques.

L'importance des malformations serait moins grande si un grand nombre de cellules est normal.

Quant aux syndromes de Turner dont le caryotype est normal XX, il peut s'agir d'une anomalie submicroscopique.

Syndromes familiaux

Un certain nombre de cas de syndromes de Turner familiaux ont été rapportés, en particulier : deux sœurs, une tante et sa nièce.

JOSSO et collaborateurs (8) sont amenés à distinguer deux groupes dans ces syndromes familiaux.

- Un premier groupe, où le phénotype turnerien comporte peu de malformations, une taille sensiblement normale, une chromatine sexuelle positive, un taux de consanguinité élevé. Il s'agit donc essentiellement d'une aménorrhée primaire, parfois difficile à distinguer du syndrome des ovaires non fonctionnels. Il pourrait s'agir d'une maladie récessive d'un chromosome X.

- Le deuxième groupe est bien différent : le phénotype turnerien est typique, la chromatine est négative. Plusieurs hypothèses sont possibles :

. soit hasard ;

. soit existence, dans certaines familles, d'un facteur héréditaire favorisant la non disjonction gamétique ou la perte d'un chromosome au cours de la première mitose. En faveur de cette explication, on note la survenue, dans ces mêmes familles, d'aberrations chromosomiques variées :

Turner et trisomie 13-15,
Klinefelter et mongolisme.

En fait, ces points semblant acquis sont remis en question par l'étude de NORA et SINHA (15), qui rapportent 8 cas de Turner survenant dans trois familles :

Des femmes ayant l'aspect classique de Turner peuvent avoir des enfants dont quelques-uns sont porteurs des mêmes stigmates. Ces traits sont retrouvés sur trois générations, ce qui prouve qu'ils sont héréditaires. Cependant, les individus atteints ont un caryotype apparemment normal.

L'hérédité récessive ne peut évidemment pas expliquer ces cas de transmission directe.

Mais si l'aspect est celui d'un Turner classique :

- il n'y a pas de dysgénésie gonadique,
- la chromatine est positive.

TURNER, afin d'éviter la confusion nosologique, propose certaines définitions (11) :

- Le terme de "syndrome de Turner" s'applique à des filles ayant un infantilisme secondaire à la dysgénésie gonadique et un nanisme.

Ces malades peuvent ou non présenter les anomalies somatiques mentionnées plus haut. Dans ce cas, l'anomalie ovarienne est la cause de l'infantilisme, et de nombreuses variations phénotypiques peuvent exister.

Il est à noter que cette définition est à la fois plus et moins spécifique que celle donnée par

TURNER à l'origine.

- Le terme "phénotype turnerien" est un terme général qui sert à décrire tous les malades ayant des anomalies physiques caractéristiques du syndrome décrit par TURNER et un nanisme, quels que soient leur développement sexuel et leur sexe, garçon ou fille.

Ainsi, on pourra parler de :

- phénotype turnerien avec développement ovarien normal,
 - phénotype turnerien mâle,
 - phénotype turnerien avec agénésie gonadique qui est en fait un syndrome de Turner.
-

génitale.

c- Les dysgénésies gonadiques pures.

B)- Voyons LES AVANTAGES ET LES INCONVENIENTS DE CES CLASSIFICATIONS :

1)- Selon le caryotype.

Depuis la découverte de l'anomalie caryotypique dans le syndrome de Turner, de nombreuses études ont été faites sur les rapports entre les signes cliniques et le caryotype (LEMLI, SMITH, GOLDBERG).

Fréquence (Etude de GOLDBERG) :

- Sur 53 sujets : 28 ont un caryotype XO ;
25 ont un caryotype autre.

Sur ces 25 sujets, 5 ont un caryotype XX avec un X anormal, 20 sont une mosaïque.

Le développement sexuel est différent dans les deux groupes :

- Dans le groupe XO, aucun développement n'est satisfaisant ;

- Alors que, dans l'autre groupe, il peut exister un certain développement ovarien, comme en témoignent le développement des seins et quelques menstruations.

Le lymphoedème, la coarctation aortique semblent assez caractéristiques du Turner XO.

On peut donc opposer schématiquement :

- le Turner XO avec :

. un phénotype turnerien marqué et de nombreuses anomalies morphologiques ;

. des anomalies viscérales : lymphoedème, naevi et surtout coarctation aortique ;

. un nanisme important ;

- une agénésie gonadique totale,
- aux phénotypes turnériens non XO avec :
 - un phénotype souvent moins caractéristique,
 - un nanisme plus ou moins important,
 - une dysgénésie gonadique plus ou moins prononcée,
 - des anomalies viscérales moins fréquentes avec surtout des sténoses de l'artère pulmonaire.

Cette classification est donc intéressante, puisqu'elle permet d'aboutir à des conclusions applicables en clinique. Un "syndrome" de Turner caricatural a toutes chances d'être XO.

Mais elle ne correspond pas tout à fait à la clinique, car il existe des mosaïques ou autres anomalies chromosomiques qui aboutissent à des phénotypes turnériens très marqués avec agénésie gonadique qui entrent dans la définition de Turner, non basée sur le caryotype.

SUJETS A PHÉNOTYPE TURNERISME FÉMININ
AVEC DYSGÉNÈSE GONADIQUE

	X0	Autres { XX sujets { mosaïque
	53 % au total	47 % au total
Pterygium colli	57 %	16 %
Lymphoedème	69 %	10 %
Taille	Différence non significative	
Age osseux		
Ostéoporose		
Malformations	75 %	Non connu
Naevi	84 %	56 %
Epicanthus	8 %	0
Coarctation	17 %	0
Rein	46 %	61 %
Retard mental	6 %	28 %
Organes génitaux Infantiles	100 %	90 %
Développement mammaire	0	10 %
Pilosité sexuelle	82 %	88 %
Aménorrhée primaire	100 %	38 %

2)- Selon la clinique.

Comme on l'a vu, on peut séparer trois groupes:

- le syndrome de Turner proprement dit,
- les autres phénotypes turneriers,
- les dysgénésies gonadiques pures.

a)- Le syndrome de Turner proprement dit.

Il n'y a pas de problème nosologique si l'on s'en tient à la définition de Turner : "Fille ayant un infantilisme secondaire à la dysgénésie gonadique et un nanisme".

Le phénotype est variable.

Le caryotype est :

- (soit XO
- (soit autre : mosaïque
- (isochrome X.

b)- Les autres phénotypes turneriers sont plus difficiles à classer. Il peut exister :

- un phénotype turnerien mâle,
- un phénotype turnerien sans dysgénésie chez une fille,
- un syndrome de Noonan.

Il serait bien tentant de faire entrer les deux premiers cas dans le cadre du syndrome de Noonan, ce qui simplifierait bien le problème.

Essayons de le faire :

= Cas des filles :

POLANI (17) et coll. rapportent 40 cas de phénotype turnerien avec fonction ovarienne normale, décrits sous le nom de syndrome d'Ulrich. Le critère de la fonction ovarienne normale est l'apparition de la puberté, ce qui explique que le diagnostic ne puisse être porté avec certitude qu'après celle-ci. Mais il peut être soupçonné devant la découverte d'un sexe

chromatinien (+) chez un phénotype turnerien. POLANI ne précise pas si ces malades ont ou non un hypertélorisme, une cardiopathie. La transmission est peu différente de celle du syndrome de Noonan, soit sur le mode dominant, soit sur le mode récessif autonome. La maladie peut être transmise sur le mode dominant ou d'autres fois sur le mode récessif autosomique. Dans ces cas, elle serait due à une anomalie structurale autosomique. Le plus souvent, elle est présente sporadiquement dans une famille, chez une personne qui a un caryotype apparemment normal.

Dans les cas dominants (3 ou 4 familles), la transmission se fait seulement de la mère aux filles et non aux fils.

POLANI note enfin l'existence d'anomalies dermatoglyphiques un peu différentes de celles retrouvées dans le syndrome de Turner.

Enfin, le même auteur conclut que si le diagnostic de syndrome d'Ulrich repose sur une fonction ovarienne normale, chez certains malades la fonction ovarienne n'est pas entièrement normale et que, dans certains cas extrêmes, il existe une dysgénésie, ces cas rejoignant le syndrome de Turner.

Ainsi, il est bien difficile de conclure. Les différences entre les deux syndromes sont légères et non certaines. Mais on peut supposer que si ces 40 malades présentaient un hypertélorisme et une sténose pulmonaire, POLANI l'aurait remarqué. Peut-être s'agissait-il, dans certains cas, de syndromes de Noonan incomplets, comme on en rencontre dans la famille de Noonan typique. Mais il ne peut s'agir de tous les cas, puisque POLANI n'a retrouvé que trois ou quatre familles.

= Cas des garçons :

De nombreux cas de phénotypes turneriens chez les garçons sont publiés.

HELLER (9) rapporte 5 cas personnels et 43 cas

dans la littérature (16 - 4).

Un de ses malades pourrait être un syndrome de Noonan : il présente un hypertélorisme et une cardiopathie congénitale étiquetée C.I.V.. Sur les 43 cas de la littérature, 20 malades ont des anomalies oculaires, 6 n'en ont pas ; dans 17 cas, pas de précision.

Les anomalies gonadiques sont très variables :

- Rares sont les cas où il existe une anorchidie complète avec développement féminin des organes génitaux externes et internes.

- Quand l'enfant a un phénotype mâle, il est probable que le testicule, pendant la vie foetale, a eu une croissance suffisante pour induire le développement des organes génitaux externes et internes.

- Les anomalies testiculaires les plus fréquentes sont des testicules petits et ectopiques avec aplasie germinale.

Dans la plupart des cas, le caryotype est XY, mais on note des exceptions :

- 1 cas avec mosaïque XO-XY généralisée.

- Cas pseudo-hermaphrodites mâles avec (19) :

- . mosaïque XO-XY
- . nanisme
- . pterygium colli
- . thorax en bouclier
- . cubitus valgus.

Il existe peu de cas familiaux, mais FALLS et KERTESZ rapportent des cas qu'ils considèrent comme formant un nouveau syndrome associant :

- . pterygium colli
 - . hypertélorisme et autres anomalies oculaires,
 - . oedème des extrémités,
 - . phénotype turnerien avec transmission dominante,
- et l'on peut se demander s'il ne s'agit pas ici de syndrome de Noonan.

Ainsi, de même que dans le cas des filles, il est difficile de conclure avec certitude, mais il ne semble pas, en définitive, que le syndrome de Noonan regroupe tous les cas de phénotype turnerien chez les garçons.

Le syndrome de Noonan ne semble donc pas réunir tous les cas de phénotypes turneriens qui n'entrent pas dans le cadre du syndrome de Turner.

c)- Quant aux dysgénésies gonadiques sans phénotype turnerien, elles sortent du cadre de cet exposé. Elles représentent, en effet, un groupe hétérogène que l'on peut essayer de schématiser ainsi :

1- Dysgénésies gonadiques à phénotype féminin (sans phénotype turnerien) :

* Fille triple X ou "superfemale" :

Infantilisme

Débilité profonde

Possibilité de mosaïque : XXX.XX

* Hypoplasie ovarienne :

Oligo-spanioménorrhée

Aménorrhée secondaire

Ovaires petits et peu fonctionnels

* Agénésie ou dysgénésie pure :

Taille normale ou élevée

Infantilisme

Absence de phénotype turnerien

Caryotype XX ou XY (si la destruction de la gonade a été très précoce)

ou anomalies gonosomiques.

2- Dysgénésies à phénotype masculin :

* Syndrome de Klinefelter :

Débilité

Organes génitaux externes normaux

Testicules infantiles et dysgénésiques

Caryotype XXY.

* Syndrome de Del Castillo ou aplasie germinale de Wilkins :

Absence de lignée germinale

Présence de cellules leydigiennes.

* Syndrome du testicule rudimentaire :

Anomalies des organes génitaux externes :

Hypospade très postérieur

Cryptorchidie.

Voies génitales internes féminines ou masculines.

3- Hermaphrodisme vrai :

Ambiguïté

Coexistence d'ovaires et de testicules souvent dysgénésiques.

On aboutit donc à une classification assez satisfaisante :

= Syndrome de Turner :

- Infantilisme et agénésie gonadique

- Nanisme

- ± phénotype turnerien.

= Les autres phénotypes turneriens :

- Phénotype turnerien mâle.

- Syndrome d'Ulrich ou syndrome de Turner XX :

. phénotype turnerien féminin

. fonction ovarienne normale

- Syndrome de Noonan :

. phénotype turnerien + hypertélorisme

. sténose de l'artère pulmonaire.

= Les dysgénésies gonadiques pures sans phénotype turnerien, qui en fait peuvent être de "vrais"

syndromes de Turner, si la dysgénésie est totale et associée à un nanisme, le phénotype turnerien étant contingent dans le syndrome de Turner.

	Turner XO	Mosaïque	Syndrome d'Ulrich Turner XX	Turner XY	Noonan	Agénésie gonadique
Sexe	0 +	0 + ou ambigu	0 +	0 ↗	0 + = 0 ↗	0 +
Retard de croissance	++	+	+	+	+	+ ou -
Phénotype	++	+	+	+	+	0
Hypertélorisme	0	0	0	+ ou -	+	0
Cardiopathie la plus N.	Coarctation aortique	?	?	?	Sténose pulmonaire	?
Gonades foetales	0	+ ou -	+	+	+	0
Fonctions génitales	0	+ ou -	+ ou -	- ou +	+ ou -	0
Q.I.	Nl	Nl	Nl	↗	+ ↗	Nl
Caryotype	45 XO	XO-XX etc.	XX	XY	XX ou XY	XX ou XY

	PHENOTYPE TURNERIEN	NANISME	DYSGENESIE GONADIQUE	CARYOTYPE
Syndrome de Turner	$\pm$	+	+ Agénésie	(45 XO (46 XX (mosaïque
Phénotype turnerien mâle	+	$\pm$	$\pm$	XY
Phénotype turnerien féminin sans dysgénésie	+	$\pm$	-	46 XX
Noonan	+	$\pm$	$\pm$	(46 XX (46 XY
Dysgénésie pure	0	0	+	(46 XX (46 XY

CONCLUSIONS

Nous nous proposons, au début de cette étude, de savoir si l'isolement du syndrome de Noonan, au sein du syndrome de Turner, était justifié.

Si l'on compare les formes extrêmes des deux syndromes, l'opposition est flagrante ; le syndrome de Turner associe :

- un phénotype turnerien comportant de nombreux éléments parmi ceux décrits ;
- un nanisme ;
- une agénésie gonadique totale ;
- un caryotype XO ;
- une cardiopathie gauche ;

le syndrome de Noonan associe :

- un phénotype turnerien moins marqué que dans le syndrome de Turner XO ;
- un hypertélorisme ;
- une cardiopathie droite ;
- un caryotype normal ;
- des fonctions génitales pouvant être normales avec transmission directe du syndrome.

Bien qu'on ait décrit des formes dégradées du syndrome de Noonan dans la famille des sujets atteints de formes complètes, il semble qu'il faille être strict sur la définition de ce syndrome originellement

décrit comme un ensemble malformatif accompagnant une sténose congénitale de l'artère pulmonaire.

Comme nous l'avons vu, ce syndrome ne permet pas de regrouper tous les phénotypes turneriens qui ne sont pas des syndromes de Turner authentiques. Du reste, la transmission directe du phénotype turnerien, dans certains cas de syndrome de Noonan, permet de conclure que les malformations turneriennes et l'agénésie gonadique sont liées à des locus différents qui peuvent être atteints isolément.

En dehors de ces considérations nosologiques, poser le diagnostic de Noonan a-t-il quelque intérêt ? En premier lieu, la connaissance de cette association permet d'évoquer une sténose de l'artère pulmonaire devant une cardiopathie, chez un enfant porteur d'un phénotype turnerien et d'un hypertélorisme et dont le caryotype est normal.

Surtout, le pronostic est différent :

- le pronostic statural est médiocre, mais plus favorable que dans le syndrome de Turner ;

- le pronostic intellectuel est, par contre, moins bon ;

- le pronostic pubertaire est bien différent de celui du syndrome de Turner, puisque, en principe, le syndrome de Noonan n'évolue pas vers l'infantilisme.

Il convient donc ici, comme dans la majorité des retards de croissance, de savoir être patient et attendre la puberté, en rassurant dans la mesure du possible les parents.

Si la puberté ne survient pas, on pourra envisager un traitement substitutif (cycles artificiels, androgènes), si ces malades supportent mal leur retard pubertaire.

Si la puberté survient, il faut prévenir les parents du caractère héréditaire du syndrome ; mais,

étant donné le peu de cas étudiés, il est assez difficile de prévoir quels sont les risques encourus par la descendance : ils pourraient être d'un sujet taré sur deux.

Au total, l'isolement du syndrome de Noonan au sein du syndrome de Turner permet d'éclairer la nosologie assez complexe de ce syndrome. En outre, la conduite à tenir est légèrement différente dans les deux cas.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,
P. MOZZICONACCI

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BAHNER F., SCHWARTZ G., HARDEN D.G., JACOBS, HEINZ, WALTER K.- A fertile female with XO sex chromosome constitution.- Lancet, 2, 1960, 100.
- 2- CAPLISH A.- Das pterygium und sein vorkommen bei verschiedenen zuständen multiple abartungen.- Zurich, 1952.
- 3- CHARTIER - Médecine infantile, Novembre 1967.
- 4- DEWHURST C.J., PAINE C.G., BLANK C.E.- An XY female with absent gonads and vestigial pelvic organs.- J. Obst. and Gynaec. Brit. Comm. 70, 675, 1963.
- 5- FORD C.E.- A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome).- Lancet, 1, 711-713, April 4, 1959.
- 6- DE GENNES J.L., de GROUCHY J., LAMY M.- Annales de Pédiatrie, 2, Avril 1963.
- 7- GOLDBERG M.B., SCULLY A.L., SOLOMON I.L., STEINBACH H.L.- Gonadal dysgenesis in phenotypic female subjects. A review of 87 cases with cytogenetic studies in 53.- American J. of Medicine, 1968, 45, 4, 529-43.
- 8- DE GROUCHY, JOSSO, FREZAL, LAMY - Syndrome de Turner familial.- Annales de Pédiatrie, Avril 1963.
- 9- HELLER R.H.- The Turner phenotype in the male.

- 10- JOB - Concours Médical, 21 Septembre 1968.
- 11- JONES H.W., TURNER H.H., FERGUSON, SMITH M.A.-
Turner's syndrome and phenotype.- Lancet 1,
1155, Mai 1966.
- 12- LEMLI, SMITH - The XO syndrome : a study of the
differentiated phenotype in 25 patients.- J.
Pediat., 1963, 577-588, Octobre 1963.
- 13- NOONAN - American J. of Diseases of Children,
Octobre 1968.
- 14- NORA, SINHA - Transmission directe du phénotype
turnerien.- American Journal of Diseases of
Child, Octobre 1968.
- 15- NORA, SINHA - Etude de 8 cas de Turner répartis
dans trois familles.- Am. J. of Dis. Child.,
Octobre 1968.
- 16- OVERZIER G.- Die intersexualität.- 1961, Georg
Thieme Verlag, Stuttgart.
- 17- POLANI P.E., ANGEL R., POLANI N.- Ulrich's syn-
drome.- Lancet, 2, 421, 1967.
- 18- RAINIER-POPE C.R.- Pediatrca 33, 919-925, Juin
1964.
- 19- ROSS, HOLLAND, KISER, DOUGLAS - XO/XY chromosomal
mosaicism and extra-genital stigmata of Turner's
syndrome in a phenotype male.- J. Cl. Endocrin.
25, 141, 1965.
- 20- TURNER H.H.- A syndrome of infantilism, congeni-
tal wobbled neck and cubitus valgus.- Endocri-
nology, 23, 566-574, Novembre 1938.
- 21- ULRICH O.- Über typische kombinationsbilder multi-
pler abartungen.- Z. Kinderheile, 49, 271-276,
1930.

- 22- ULRICH O.- Turner's syndrome and status Bonneire
Ulrich : a synthesis of animal phenogenetics
and clinical observations of typical complexe
of developpement anomalies.- American J. Hum.
Gen., 1, 179-202, 1949.
- 23- WALBAUM - Revue de Pédiatrie, 879, 69.
- 24- WOOD P.- Diseases of the heart and circulation.
2nd E. Philadelphia, J.L. Lippincott, 1956,
p. 318.
-

